

UNIVERSITÉ DE PARIS V - RENÉ DESCARTES  
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

Année 1975

11  
N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE  
(Diplôme d'État)

par

**JALLADEAU Jean-Jacques**

né le 16 Avril 1949, à Nogent-le-Rotrou (E.-&-L.).

*Présentée et soutenue publiquement le*

**LES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES.**

**ESSAI DE MISE AU POINT ACTUELLE.**

Président : Mr. Cl. LAROCHE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren  
PARIS (6<sup>e</sup>)

1975



UNIVERSITÉ DE PARIS V - RENÉ DESCARTES  
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

---

Année 1975

N°

**THÈSE**

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE  
(Diplôme d'État)

par

**JALLADEAU Jean-Jacques**

né le 16 Avril 1949, à Nogent-le-Rotrou (E.-&-L.).

---

Présentée et soutenue publiquement le

---



**LES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES.**  
**ESSAI DE MISE AU POINT ACTUELLE.**

---

Président : Mr. Cl. LAROCHE, Professeur.

---

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren  
PARIS (6<sup>e</sup>)

1975

UNIVERSITE DE PARIS V - RENÉ DESCARTES  
FACULTE DE MEDICINE COCHIN - PORT-ROYAL

Année 1975

# THÈSE

DOCTORAT EN MEDICINE  
(Diplôme d'Etat)

JALLADEAU Jean-Jacques

né le 16 Avril 1949 à Nogent-le-Rotrou (E.-&-L.)

publié le



LES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES  
ESSAI DE MISE AU POINT ACTUELLE

Président : Mr. CL. LAROCHE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY  
2, Rue Dupuytren  
PARIS (6<sup>e</sup>)

1975

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MA SOEUR

A MES AMIS



A Monsieur le Professeur Cl. LAROCHE

En témoignage du grand  
honneur qu'il nous fait  
en acceptant de présider  
notre jury de thèse.



A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

Professeur HEWITT, Clinique Tarnier.

Professeur Cl. LAROCHE , Hôpital Cochin.

Professeur PETIT, Hôpital Saint-Vincent  
de Paul.

Docteur BLONCOURT, Clinique du Bois de  
Verrières.

Docteur IMBERT, Clinique du Bois de Verrières.

Docteur BRANDEIS, Clinique de l'Yvette,  
à Longjumeau.

Docteur KAPANDJI, Clinique de l'Yvette,  
à Longjumeau.

Docteur SCHIMMEL, Clinique de l'Yvette,  
à Longjumeau.



LES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES

---

ESSAI DE MISE AU POINT ACTUELLE

---



## INTRODUCTION

---

Trente années après les premières applications cliniques de la pénicilline, il n'est pas inutile de jeter un coup d'oeil en arrière et de mesurer le chemin parcouru ; les médecins qui exerçaient en 1945 n'ont pas oublié leur stupéfaction de voir guérir en quelques jours, avec quelques centaines de milliers d'unités de pénicilline, des infections réputées gravissimes. Des résultats aussi fabuleux ne devaient pas rester sans lendemain et, à l'heure actuelle, c'est par milliers que se comptent les antibiotiques connus, dont une cinquantaine, ayant une molécule originale, méritaient de franchir le cap des applications cliniques et qui sont finalement proposés au corps médical, seuls ou associés, sous forme de spécialités au nombre de près de trois cents, pour ne parler que des antibiotiques d'origine fongique, sans compter les sulfamides ou autres médicaments à effets comparables, tels l'isoniazide, englobés sous le vocable commun d'antibiotiques. Et si, sur le conseil de notre Maître, Monsieur le Professeur Claude LAROCHE, à qui nous exprimons ici nos sentiments de sincère gratitude, nous entreprenons, après tant d'autres, de faire une mise au point récente de l'antibiothérapie, c'est que celle-ci devient chaque année plus complexe et qu'il est parfois très difficile de discerner, dans la longue liste des antibiotiques, celui qui sera le plus efficace et le mieux adapté.

Il était également intéressant de voir comment, grâce aux nombreux travaux de ces dernières années, on était arrivé à résoudre des énigmes

inexpliquées. En effet, au début, tout paraissait simple ; les moyens de tester la sensibilité d'un germe vis-à-vis d'un antibiotique étaient rapidement découverts ; partant de là, il devenait aisé de déterminer la concentration minima inhibitrice (CMI) ; il était également possible de doser la concentration d'un antibiotique dans le sérum, et, pour peu que cette concentration dépassât le taux inhibiteur, la partie semblait devoir être gagnée sans discussion. Certes, il n'existait pas d'antibiotiques susceptibles de détruire toutes les bactéries, mais à chaque germe correspondait son antibiotique. Il s'agissait d'une thérapeutique idéale, où tout était connu : le nom du germe responsable et celui de l'antibiotique à lui opposer, dont la dose efficace pouvait être scientifiquement déterminée. Tout était exemplaire.

Les choses se compliquèrent le jour où l'on se préoccupa de connaître le destin de l'antibiotique au cours de son cheminement dans l'organisme humain. Il apparut très vite que sa concentration dans le sérum était d'un intérêt tout relatif, étant donné qu'une certaine partie du produit (extrêmement variable d'un antibiotique à l'autre) se combinait aux protéines du sérum et que seule la fraction libre restait active, phénomène réversible, susceptible de prolonger la durée de demi-vie de l'antibiotique considéré.

Dès lors, il fallut substituer à la notion de concentration sérique celle, beaucoup plus utile, de pouvoir bactéricide du sérum. Seule la fraction libre de l'antibiotique diffusait dans la lymphe, puis dans le tissu interstitiel le même phénomène se produisait. Diffusant enfin dans les tissus où il était métabolisé, l'antibiotique se fixait préférentiellement sur l'un d'entre eux, y réalisant des concentrations plus fortes qu'ailleurs, de telle sorte que la notion de sensibilité du germe devait être complétée par celle de concentration tissulaire et que, si à chaque germe convenait tel antibiotique, il fallait ajouter qu'à sensibilité égale, à chaque tissu convenait un antibiotique préférentiel (thèse

de WOEHRLE, 1968).

Dans l'intervalle, s'étaient posés bien d'autres problèmes :

- celui du franchissement de certaines barrières anatomiques : méningée, placentaire...
- celui de la voie d'élimination du produit, digestive ou urinaire, y réalisant des concentrations utiles à connaître,
- celui de la pénétration intracellulaire ou non de l'antibiotique ; cette pénétration pouvant être, selon les cas, facilitée ou freinée par l'adjonction d'un autre antibiotique, notion capitale à connaître, puisque la cellule devient le refuge ultime de certains microbes tels que : brucellas, rickettsies, myagawanellas, B.K.,
- enfin, la possibilité d'inactivation de l'antibiotique au cours de son voyage, particulièrement au niveau du foie, par des phénomènes chimiques d'acétylation ou de glycuconjugaison.

Toutes ces connaissances expliquaient bien des énigmes :

- Pourquoi, par exemple, la streptomycine et la colistine, efficaces in vitro sur les salmonellas, n'avaient jamais guéri un malade atteint de typhoïde, ceci parce que leur pénétration lymphatique et ganglionnaire est très faible et que c'est dans les ganglions mésentériques que se réfugie le bacille d'Eberth.
- Pourquoi l'ampicilline, qui ne pénètre pas à l'intérieur de la cellule, n'avait pas, en matière de brucellose, tenu ses promesses.

- Pourquoi le chloramphénicol, s'il était souverain dans le traitement de la typhoïde, échouait chez les porteurs de germes ; le réservoir de virus étant vésiculaire et l'antibiotique étant inactivé en traversant le parenchyme hépatique, le produit n'arrive dans la vésicule que sous une forme inefficace.

Le refuge de certains germes à l'intérieur de la paroi de la vésicule ou de la vessie expliquait, enfin, les échecs d'antibiotiques efficaces et prescrits à des doses théoriquement suffisantes dans le traitement de certaines infections biliaires ou urinaires.

Il était donc indispensable de connaître non seulement le nom de la bactérie à détruire, mais encore le lieu où se déroulerait le combat et ses chances, en fonction de ces deux données, d'obtenir le succès. Bien d'autres problèmes devaient se poser au cours des trente dernières années. Ces médications, souvent indispensables, n'étaient pas sans danger pour un organisme sain, a fortiori pour un organisme porteur de tares viscérales plus ou moins latentes : des incidents mineurs furent signalés, mais également des accidents graves, parfois mortels, qui obligent à des précautions strictes ; c'était là, pour reprendre l'expression de MM. MOLLARET et BASTIN, la rançon de l'antibiothérapie.

Par ailleurs, le fait d'administrer largement des antibiotiques, et ceci particulièrement en milieu hospitalier, n'allait pas sans entraîner de profondes modifications de la flore bactérienne, détruisant l'équilibre des innombrables bactéries saprophytes dont nous sommes le réceptacle. La disparition des germes sensibles à l'antibiotique utilisé laissera le champ libre aux souches résistantes, ainsi sélectionnées, qui risquent de ne pas tarder à affirmer leur malignité sous forme d'infections sévères, particulièrement septicémiques, imputables à des staphylocoques polyrésistants, à des pyocyaniques,

à des protéus, à des candidas, vis-à-vis desquels on se trouve quelquefois pratiquement désarmés. Aussi, à l'heure actuelle, beaucoup s'interrogent-ils sur le bien-fondé de l'antibiothérapie dite "de couverture" plus spécialement en milieu chirurgical, où l'on ne compte plus les victimes de cette thérapeutique, particulièrement chez les malades cathétérisés, trachéotomisés, intubés, ou encore chez ceux qui sont soumis à une thérapeutique immuno-dépressive. S'ajoutant aux accidents propres aux antibiotiques, c'est ce que M. MOLLARET a qualifié d'hospitalisme.

Cette sélection des souches par l'antibiothérapie soulève le problème des résistances acquises : nous les étudierons plus loin. Pour lutter contre elles, nous verrons ce qu'il faut penser des associations d'antibiotiques.

Avant de passer aux applications cliniques des antibiotiques fongiques, nous exposerons tout d'abord les caractéristiques chimiques, pharmacologiques et bactériologiques des substances les plus généralement utilisées :

- Dans une première partie de notre travail, nous rappellerons la classification actuellement admise des antibiotiques par familles.
- Dans une deuxième partie, nous ferons un résumé synthétique des propriétés pharmacologiques et bactériologiques, déjà étudiées pour chaque famille ; nous étudierons les mécanismes d'action des antibiotiques, les résistances microbiennes, l'antibiogramme, les associations d'antibiotiques, l'antibiothérapie prophylactique, enfin les accidents des antibiotiques.
- Dans une troisième partie, enfin, nous rappellerons dans un premier temps les grandes

règles de conduite de l'antibiothérapie, si souvent soulignées mais si souvent négligées, pour envisager ensuite, à titre d'exemple, les modalités de traitement de quelques grandes maladies infectieuses.

---

## P R E M I E R E     P A R T I E

---

### CLASSIFICATION

---

Il est devenu classique de séparer les antibiotiques en sept familles, auxquelles s'ajoutent les antibiotiques à vocation particulière, antituberculeux, antifongiques, antimitotiques, qui dépassent le cadre de notre travail. Ce sont :

- 1 - Les BETALACTAMINES, où dominent les CEPHALOSPORINES.
- 2 - Les AMINOSIDES, où vient d'apparaître la TOBRAMYCINE.
- 3 - Les POLYPEPTIDES et leur dernier né : l'AREMYCINE.
- 4 - La famille du CHLORAMPHENICOL, en train de s'éteindre.
- 5 - Celle des CYCLINES, dont le plus récent dérivé est la VIBRAMYCINE.
- 6 - Celle des MACROLIDES, où vient d'apparaître la RIFAMYCINE.
- 7 - Enfin, les ANTIBIOMIMETIQUES, où les SULFAMIDES ont repris la première place en s'associant à la TRIMETHOPRIME.

Selon leur activité antimicrobienne, on oppose :

Les antibiotiques à large spectre aux anti-  
biotiques à spectre étroit - les Bactéricides aux  
Bactériostatiques, notion un peu controversée à  
l'heure actuelle et qu'il fallut compléter par la  
notion d'impact selon la cible choisie par l'anti-  
biotique pour atteindre la bactérie ; cette cible  
pouvant être, pour le groupe de bactéricides, soit  
la paroi (bétalactamines), soit la membrane (poly-  
peptides) et, pour le groupe des bactériostatiques,  
soit les ribosomes (cyclines, chloramphénicol,  
macrolides), soit le noyau (cyclosérine).

o o

## I - LES BETALACTAMINES

Ce sont : les Pénicillines (naturelles et semi-synthétiques) et les Céphalosporines, provenant du *Penicillium* et du *Cephalosporium*. Les Pénicillines constituent encore les antibiotiques les plus utilisés en clinique, parce que les plus actifs et les moins toxiques. L'unité de la famille est assurée :

- d'une part, par l'existence dans la formule d'un noyau commun : le noyau Bétalactame ;
- d'autre part, par un mode d'action commun : tous ces antibiotiques agissent au niveau de la paroi des bactéries, particulièrement sur les bactéries jeunes en phase de croissance. Ils sont BACTERICIDES, et présentent entre eux une allergie croisée. Les caractères pharmacologiques leur sont également communs : demi-vie plasmatique brève (une à trois heures), diffusion faible dans le liquide céphalo-rachidien, diffusion tissulaire moyenne (rapport poumons/sérum de 50 %, rapport L.C.R./sérum de 20 %), élimination rénale rapide, surtout par sécrétion tubulaire et à un degré moindre par filtration glomérulaire.

Leur tolérance générale est excellente ; elle autorise l'augmentation de la posologie permettant de vaincre certaines résistances microbiennes, et, actuellement, la Pénicilline G, seule ou associée, reste une arme précieuse dans le traitement des infections préoccupantes : septicémies, endocardites. La seule ombre à ce tableau est le risque allergique, commun à toute la famille des bétalactamines.

La classification de cette famille a été bien codifiée. On distingue quatre groupes, illus-

trés par des initiales (CHABBERT) :

I - Groupe G : Les PENICILLINES NATURELLES ; ce sont :

- la Pénicilline G : Spécilline-Flocilline ;
- la Pénicilline V : Oracilline-Ospen-Pénorline ;
- la Pénicilline Benzothine : Extencilline-Pénextilline ;
- la Phénéticilline : Synthécilline-Péniplus ;
- la Propicilline : Brocilline ;
- la Clométhocilline : Rixapen ;

et aussi : Biclinocilline, Strecipen, Bellocilline.

Ce groupe présente deux inconvénients : son spectre est étroit, limité aux Gram + (sauf staphylo-résistants) et cocci Gram - ; de plus, il est inhibé par les pénicillinases. La mise au point des Pénicillines semi-synthétiques pallie ces deux inconvénients, mais séparément. Ce sont :

2 - Groupe M : Les PENICILLINES PROTEGEES ont l'avantage de résister aux pénicillinases ; mais leur spectre reste celui de la pénicilline G, donc moyen ; ce sont :

- la méthicilline : Pénistaph - Flabelline ;
- l'oxacilline : Bristopen ;
- la cloxacilline : Staphybiotic - Orbénine ;
- la dicloxacilline : Diclocyl ;
- la métampicilline : Suvipen.

Antistaphylococciques majeurs, elles sont spécialement indiquées dans le traitement des infections à staphylocoques producteurs de pénicillinases, fré-

quentes en milieu hospitalier ; mais leur tolérance est moins bonne que celle des pénicillines naturelles : la méthicilline peut provoquer des hématuries, peut-être de nature allergique.

- 3 - Groupe A : Les PENICILLINES ELARGIES, groupées autour de l'ampicilline, ont un spectre élargi qui englobe un certain nombre de Gram négatif ; mais elles sont inhibées par les pénicillinases ; ce sont :

- l'ampicilline : Totapen - Pénicline - Penbritine ;

- la carbénicilline : Pyopen (Geopen, en instance de commercialisation) se fait en injections I.V., et le traitement est coûteux ;

- l'hétacilline : Versapen ;

- les pivampicillines, récemment commercialisées, sont présentées comme ayant une meilleure absorption digestive que l'ampicilline (90 % contre 40 %). Ces pénicillines, dites "élargies", ont une meilleure diffusion tissulaire (bile, liquide C.R.) ; l'ampicilline atteint, dans les premiers jours de traitement, un rapport L.C.R./sérum de 25 à 30 %, qui en fait l'arme de choix dans les méningites purulentes.

- 4 - Les CEPHALOSPORINES, dérivés semi-synthétiques à partir de la céphalosporine C, elle-même extraite de *cephalosporium acremonium*, ont le double avantage :

- d'un spectre élargi, analogue à celui de l'ampicilline ;

- de résister aux pénicillinases.

Ils sont de découverte récente et on distingue deux groupes :

- les formes orales : Céphalexine (Kéforal-céporixine) ;

- les formes injectables :  
Céphalotine (Kéflin),  
Céphalotine (Kéflodin-céporine).

Très hydrosolubles, à l'exception de la Céphalexine, elles ont un large spectre d'action analogue à celui de l'ampicilline, sur les cocci Gram positif et Gram négatif (sauf pour le bacille pyocyanique et le proteus indol +). Les concentrations sanguines à doses thérapeutiques sont élevées pour la céphaloridine et la céphalexine, moyennes pour la céphalotine, basses pour la céphalglycine per os.

La diffusion est bonne, comparable à celle des pénicillines, mais, comme elles, insuffisante dans le liquide céphalo-rachidien. L'élimination urinaire, sous forme active, est rapide et assure des concentrations très élevées ; un détail est intéressant à signaler : toutes les céphalosporines peuvent faire virer la liqueur de Fehling et donner des glycosuries faussement positives.

Les céphalosporines, qui provoquent d'assez fréquentes réactions allergiques et des accidents néphrotoxiques (céphaloridine à dose élevée), voire des granulopénies (céphalotine), peuvent être administrées en injections intramusculaires, intraveineuses, per os, voire par voie rachidienne.

Leurs avantages résident dans l'étendue de leur spectre d'action, leurs effets bactéricides, leur résistance aux céphalosporinases, leur toxicité modérée.

Leurs inconvénients, dans l'absence d'absorption digestive, de concentration biliaire, la rapidité de leur élimination, la possibilité de résistance et de sensibilisation croisées avec les pénicillines, leur peu d'action vis-à-vis des entérocoques.

Deux nouveaux produits semi-synthétiques sont apparus récemment :

- le CELOSPOR et la CEFAPRINE, qu'on peut ranger entre la céphalotine et la céphaloridine. La posologie est de 2 g par 24 h., 4 à 6 g dans les infections sévères, en intramusculaires ou intraveineuses. La Céfaprine utilisée en intraveineuse est mieux tolérée que la Céphalotine, avec une moindre incidence de phlébites. La tolérance est satisfaisante et, à posologie égale, la néphro-toxicité est négligeable en comparaison de la Céphaloridine ; on peut dire que la Céfaprine est une arme antibiotique nouvelle, du fait de sa meilleure tolérance locale et rénale par rapport aux autres céphalosporines.

Leurs indications sont :

- les septicémies à Gram négatif,
- les infections respiratoires sévères,
- les infections hépato-biliaires,
- les infections urinaires.

En résumé, les Bétalactamines ont une activité bactéricide, une tolérance bonne pour les pénicillines, moins bonne pour les céphaloridines. Ils offrent le paradoxe d'être les antibiotiques les moins toxiques et les plus allergisants. En dépit des améliorations très importantes réalisées ces dernières années, la "Pénicilline idéale" n'existe pas encore, car elle devrait avoir un très large spectre, être efficace par voie orale, stable en solution et en milieu acide, avoir une absorption rapide mais une durée d'action de vingt-quatre heures, résister aux pénicillinases, ne pas être allergisante ; telle qu'elle est, elle assure néanmoins une action thérapeutique satisfaisante dans de très nombreuses indications.

## II - LES AMINOSIDES ou OLIGOSACCHARIDES.

---

Constituent une petite famille dominée par l'ancien, la STREPTOMYCINE, et par le plus récent, la GENTAMYCINE. La TOBRAMYCINE, proche parente de cette dernière, est en instance de commercialisation.

Ils se partagent en deux groupes :

= Les premiers :

- Néomycine,
- Framycétine (Soframycine),
- Paramomycine (Humatin),

sont trop toxiques pour être administrés par voie générale ; on les emploie exclusivement per os, en tant qu'antiseptiques intestinaux, et en applications locales sur la peau et les muqueuses.

= Les seconds jouissent d'une meilleure tolérance et peuvent être administrés par voie parentérale, au prix toutefois de risques toxiques et nerveux ; ce sont :

- la streptomycine (Didromycine, Abiocrine),
- la kanamycine (Kanamylone, Kamycine),
- la gentamycine (Gentalline).

Ils sont composés de plusieurs glucosides et sont actifs en milieu alcalin (pH 7,5 - 8) ; leur mode d'action est commun : ils sont bactéricides par inhibition de la synthèse des protéines, avec formation de peptides aberrants ; ils sont actifs sur les germes en phase de repos comme en phase de multiplication. De plus, ils ont une action secondaire sur la membrane bactérienne ; le spectre est étendu, surtout orienté vers les Gram négatif et les mycobactéries. Si les résistances limitent actuellement

l'efficacité des produits comme la streptomycine, la gentamycine est active sur certains Gram + (staphylocoque) et les pyocyaniques.

Des différences existent dans l'apparition de la résistance bactérienne, très rapide, et en un seul échelon pour la streptomycine, plus lente et progressive pour les autres.

On distingue deux sous-groupes :

- la streptomycine et la dihydrostreptomycine, avec résistance croisée à sens unique avec le second sous-groupe ;
- la kanamycine,
- la gentamycine.

= La STREPTOMYCINE est le plus ancien et le plus important ; il est employé depuis longtemps dans le traitement de la tuberculose ; des résistances limitent actuellement son efficacité. Très hydrosoluble, sa solution est stable. Il n'agit que sur les germes extracellulaires, en milieu alcalin (pH 8) ; la résistance bactérienne, nous l'avons vu, s'installe souvent rapidement en un seul échelon, intense, et surtout quand les germes sont nombreux (infections urinaires). Prise par voie buccale, elle s'élimine entièrement dans les selles. La diffusion tissulaire est modeste ; on a dit que la streptomycine était l'antibiotique des liquides extracellulaires. L'élimination est rapide, surtout urinaire ; l'action bactéricide ; en raison de son action spécifique sur le B.K., la streptomycine et ses associations sont contre-indiquées dans les affections pulmonaires, tant que l'hypothèque tuberculeuse n'a pas été écartée.

= La KANAMYCINE est un antibiotique basique d'action bactéricide à large spectre, utilisé en sulfate ; sa solution est stable ; il est actif sur les cocci Gram + et Gram - (coli, paracoli, proteus,

klebsiella, shigella, hemophilus, salmonella, aerobacter), enfin sur le B.K. et sur l'ensemble de la flore intestinale ; il est actif sur le staphylocoque résistant et le bacille diphtérique.

L'élimination se fait exclusivement par la voie urinaire sous forme active ; la néphro-toxicité et l'oto-toxicité dépendent du taux sérique, donc de la posologie et de l'état du rein.

= La GENTAMYCINE, antibiotique basique, utilisé en sulfate, a le spectre le plus large du groupe : cocci Gram + et Gram -, proteus indol +, pyocyanique, et a une action bactéricide ; la résistance s'installe lentement avec résistance croisée unilatérale. Elle s'emploie par voie parentérale.

Très active sur les staphylocoques résistants, la Gentamycine est l'antibiotique de choix, presque spécifique des infections à Gram négatif. Il faut donc réserver cet antibiotique précieux (seul ou associé aux bétalactamines) à ces seules indications, sous peine de multiplier les résistances par transfert de plasmides déjà menaçants.

= La TOBRAMYCINE semble très active contre le pseudomonas et la plupart des entérobactéries résistant à la Gentamycine ; elle s'emploie par voie parentérale (trois injections par jour).

L'excellente activité antibactérienne des AMINOSIDES est malheureusement contrebalancée par des risques toxiques et nerveux. La Gentamycine et la Kanamycine provoquent parfois chez les malades des insuffisances rénales ; d'où la nécessité de :

- vérifier les fonctions rénales avant le traitement ;

- éviter les Aminosides chez les insuffi-

sants rénaux (enfants et vieillards) ou alors diminuer les doses, faute de quoi on risquerait des accumulations.

La Streptomycine et la Kanamycine font aussi courir un danger pour la huitième paire crânienne ; atteinte vestibulaire pour la Streptomycine et la Gentamycine, cochléaire pour la Kanamycine et la Dihydrostreptomycine ; une surdité bilatérale totale, définitive et inappareillable peut être la rançon de doses trop fortes, maintenues trop longtemps, ou si le malade n'a pas des fonctions rénales intactes.

o o

### III - LE CHLORAMPHENICOL.

Cette famille ne comporte que trois antibiotiques :

- le chloramphénicol et ses dérivés, synthétiques actuellement ;
- le thiamphénicol ;
- le solnicol, hémisuccinate de chloramphénicol.

Utilisés par voie buccale, ils possèdent une action bactériostatique et agissent au niveau des ribosomes en bloquant la synthèse des protéines bactériennes. Leur demi-vie est de six heures, nécessitant quatre prises par jour. L'absorption digestive est élevée (90 %) et rapide ; ils diffusent remarquablement dans les tissus, dans la lymphe (gage d'efficacité dans les fièvres typhoïdes), dans le liquide céphalo-rachidien (rapport L.C.R. / sérum de 40 %). Avec les bêtalactamines, c'est un des rares antibiotiques à franchir la barrière méningée.

Ils sont éliminés par la bile et les urines :

- le chloramphénicol, sous forme de métabolites inactifs ;
- le thiamphénicol, sous forme active.

Le spectre est large, orienté vers les Gram négatif (salmonelles), nul pour le B.K. ; l'augmentation des résistances microbiennes a un peu réduit leur efficacité ; c'est ainsi que le staphylocoque est presque toujours résistant ; les rickettsies restent sensibles.

Les manifestations d'intolérance sont de deux ordres :

- mineures : ce sont des troubles digestifs ;

- graves : il s'agit d'accidents toxiques, d'ordre sanguin, qui, bien que rares, sont redoutables ; ceux-ci peuvent être :

. précoces : ils sont souvent réversibles avec l'arrêt du traitement ;

. tardifs : ils sont caractérisés par une aplasie médullaire se traduisant par une pancytopénie dont la mortalité oscille entre 70 et 90 %.

Ces accidents s'observent surtout chez les enfants après des traitements, même courts, mais répétés, ce qui suggère une origine allergique.

La crainte de ces accidents impose deux conclusions pratiques : s'abstenir de toutes les préparations locales contenant ces antibiotiques, et réserver le chloramphénicol aux rares indications où il est difficilement remplaçable : salmonelloses et méningites à *Hemophilus* ; le thiamphénicol, actif dans les affections hépato-biliaires, intestinales et urinaires, peut d'autre part être prescrit chez le nourrisson.

#### IV - LES TETRACYCLINES.

Antibiotiques bactériostatiques à large spectre d'action, agissant par inhibition des synthèses protéiques bactériennes au niveau des ribosomes et inhibition de la transcription de l'information, elles sont obtenues par extraction ou semi-synthèse ; elles sont, avec les pénicillines, les plus utilisées actuellement pour leur efficacité, leur faible toxicité et leur administration par voie buccale (Leur absorption digestive est inférieure à celle du chloramphénicol).

Parmi plus d'une douzaine, nous en retenons :

- Tétracycline et ses dérivés ;
- Oxytétracycline (Terramycine) ;
- Chlortétracycline (Auréomycine) ;
- Diméthylchlortétracycline (Mexcocine) ;
- Méthylèneacycline (Rondomycine) ;
- Doxycycline (Vibramycine) ;
- Minocycline (non commercialisée en France).

Leur spectre extrêmement large englobe de nombreux cocci, des bacilles Gram + et Gram -, les spirochètes et aussi des "bactéries frontières", anciens gros virus rickettsies- myagawanelles-mycoplasmes (pneumoniae).

Mais un grand nombre de germes sont devenus résistants : streptocoques, staphylocoques. Cette résistance qui s'installe lentement et progressivement peut être vaincue par une concentration antibiotique plus élevée ou même par l'utilisation de la voie parentérale : intramusculaire et surtout intraveineuse ; ceci explique que la Terramycine intraveineuse conserve son auréole.

On distingue les Tétracyclines naturelles

et les Tétracyclines semi-synthétiques :

= Les Tétracyclines naturelles, qui sont encore d'un usage courant, ont une demi-vie de 6 à 8 heures, nécessitant trois prises quotidiennes, un spectre limité (comme pour les antibiotiques ayant de longues années d'usage) par l'augmentation des résistances. Utilisées oralement, elles sont peu toxiques et non allergisantes. Cependant, les formes parentérales ont conservé leur puissance antibactérienne, grâce aux pics antibiotiques élevés réalisés dans le sérum.

= Les Tétracyclines semi-synthétiques ont :

- . une meilleure absorption digestive (95 % de la voie parentérale) ;

- . une demi-vie allongée à 23 heures, autorisant une prise quotidienne unique ;

- . une bonne diffusion dans les tissus, à l'intérieur même des cellules (intéressante dans les brucelloses et les rickettsioses) ;

- . une faible liaison au calcium, mais une mauvaise concentration dans la lymphe et les méninges.

Elles s'éliminent sous forme active dans la bile et les urines où elles atteignent des concentrations élevées (oxytétracyclines).

Elles sont au nombre de trois :

- diméthylchlortétracycline (Mexocine) ;

- méthylènegacycline (Randomycine) ;

- doxycycline (Vibramycine), la plus récente, qui peut être prescrite même en cas d'insuffisance rénale sévère, car celle-ci n'allonge pas sa demi-vie.

Dans les infections urinaires, l'acidifi-

cation des urines augmente leur efficacité.

Certaines doivent être prises à jeun (Moxocine), d'autres au cours d'un repas (Doxycycline).

La prise simultanée de lait, ainsi que les ferments lactiques ou les sels de magnésium ou d'aluminium réduisent leur absorption digestive.

Cette notion mériterait d'être mieux connue des praticiens qui ont trop souvent l'habitude de prescrire des ferments lactiques sous prétexte d'éviter des modifications de la flore intestinale ou des topiques intestinaux pour lutter contre les intolérances digestives.

Leur toxicité est très faible, mais ils sont responsables de divers troubles : digestifs pour les traitements supérieurs à une semaine ; colorations dentaires (affinité pour le calcium), déformation des bourgeons dentaires chez le nouveau-né, d'où contre-indication chez la femme enceinte de plus de quatre mois ; candidoses, avitaminoses B. Les accidents hépatiques et rénaux sont exceptionnels.

## V - LES POLYPEPTIDES.

Ils se distinguent par leur origine. Ils sont sécrétés par des bactéries du genre *Bacillus*; on en distingue quatre.

Les deux premiers :

- Bacitracine,
- Tyrothricine,

trop toxiques, sont réservés à l'usage local (O.R. L., stomatologie, ophtalmologie, dermatologie).

Les deux autres :

- Colistine (Colistine, Colimycine),
- Polymyxine B,

peuvent être administrés en injections ; on associe avec bénéfice Colistine et Pénicilline.

Ce sont de puissants bactéricides, dont l'effet est analogue à celui des antiseptiques et des détergents : ils provoquent en effet une lyse osmotique de la membrane cellulaire, vidant la bactérie de son contenu. Méritant aussi le nom de bactériolytiques, ils agissent aussi bien sur les germes au repos que sur les germes en période de croissance. Ce sont les seuls antibiotiques vis-à-vis desquels il n'a pas été observé de résistance par transfert.

Le spectre est étroit, limité aux bacilles Gram -, parmi ceux qui donnent le plus de souci aux médecins : colibacilles, klebsielles, salmonelles, shigelles et même pyocyanique ; mais le *proteus* est résistant. Non absorbés par la muqueuse digestive, ils agissent localement par voie orale ; la concentration sérique est basse et prolongée ; la demi-vie est de cinq heures ; la diffusion tissulaire reste médiocre, en particulier

dans le liquide céphalo-rachidien et les méninges.

L'élimination est essentiellement rénale, ce qui conditionne sa néphrotoxicité et sa contre-indication dans l'insuffisance rénale ; en effet, la tare familiale est, comme pour les aminosides, la néphrotoxicité, à craindre surtout pour la Polymyxine, la Colistine présentant, ainsi que l'Arémicine, une bien meilleure tolérance. En dehors des accidents rénaux (élévation de l'urée, baisse du potassium), on observe aussi des troubles nerveux : asthénie, troubles de l'équilibre.

Les Polymyxines ont une place de choix dans le traitement des diarrhées à Gram - ; elles font partie des rares antibiotiques efficaces vis-à-vis des Gram négatif dangereux (pseudomonas et autres germes d'avenir).

o o

## VI - LES MACROLIDES.

Très hétérogènes, ils se divisent en deux sous-groupes :

- les macrolides vrais,
- les macrolides apparentés.

Bactériostatiques, ils ont des spectres antibactériens analogues et d'éventuelles résistances croisées.

### Les macrolides vrais.

Ce sont :

- l'érythromycine (Propiocrine, Abboticine),
- la spiramycine (Rovamycine),
- l'oléandomycine (T.A.O.),
- la kitasamycine (Syneptine).

Extraits de divers Streptomyces, ils sont basiques et possèdent un énorme noyau (d'où leur nom). Bactériostatiques aux doses usuelles, ils ont un spectre étroit, mais plus que celui des pénicillines naturelles, limité aux cocci Gram + avec Gram - (rickettsies, mycoplasmes, bacille diphtérique). Leur demi-vie est de 6 à 8 heures, nécessitant trois prises quotidiennes. Tous agissent au niveau des ribosomes : ils inhibent la libération des acides aminés, bloquant la croissance des bactéries. Ils ont une particularité originale : leurs molécules s'accumulent progressivement dans la cellule bactérienne et restent fixés sur leur cible plus longtemps que les autres antibiotiques ; cette activité antibactérienne prolongée provoque la perte de virulence et du pouvoir pathogène des bactéries : c'est la bactériopause.

La diffusion tissulaire est très bonne, sur-

tout dans les poumons (le rapport poumons / sérum atteint 300 % pour le T.A.O., 1000 % pour la Rifamycine), mais leur passage dans le liquide céphalo-rachidien est insuffisant. Ils sont excrétés sous forme active dans la bile et les urines ; l'alcalinisation des urines augmente leur efficacité sur les germes urinaires Gram négatif.

La tolérance générale est excellente ; les effets secondaires sont rares et ils ne sont pratiquement pas allergisants, mais présentent des résistances croisées, s'établissant lentement.

La SPIRAMYCINE donne de très fortes concentrations tissulaires, pulmonaires, spléniques, hépatiques, rénales ; ses indications sont : les staphylococcies résistant aux autres antibiotiques, la gonococcie uréthrale, l'amibiase, les localisations infectieuses tissulaires. Elle s'administre par voie orale.

L'OLEANDOMYCINE (T.A.O.) possède, outre son action anti-infectieuse, une action anti-inflammatoire très utile ; cette action, d'abord soupçonnée cliniquement, a été confirmée par MENARD et SABBAH, grâce au T.T.L..

#### Les macrolides apparentés.

Parmi ceux-ci, certains sont composés de plusieurs molécules sécrétées par un même champignon, qui agissent en synergie ; ce sont les SYNERGISTINES ou encore STREPTOGRAMINES, parmi lesquelles :

- Pristinamycine (Pyostatine),
- Virgimycine (Staphylomycine),
- Lincomycine (Lincocine),
- Novobiocine (Cathomycine - Albamycine),
- Dihydronovobiocine (Vulcamycine).

Les autres comprennent :

- Rifamycine (Rifocine),
- Rifampicine (Rifadine),
- Pucidine, antibiotique stéroïde,
- Vancomycine (Vancocine).

Les RIFAMYCINES, obtenues par semi-synthèse, sont plus solubles que les antibiotiques du groupe de la Streptogramine. Elles ont un spectre d'action très étendu : staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, la plupart des entérobactéries, les bacilles de Koch et de Hansen. Elles ont un effet bactéricide sur les germes en phase active de multiplication ; elles s'éliminent sous forme active dans la bile et les urines.

Alors que la Rifamycine S.V. (Rifocine) s'administre par voie parentérale, la Rifampicine (Rifadine) se donne per os dans le traitement de la tuberculose ; au sujet de son hépatotoxicité, PIERRON et collaborateurs (Annales de Médecine Interne) notent que les accidents sont exceptionnels quand la Rifampicine est utilisée seule, comme l'ont prouvé les essais de monothérapie effectués au début pour prouver l'efficacité du médicament. Ils s'observent surtout, soit en cas de surdosage, soit en cas d'association avec des médications hépatotoxiques ; lorsqu'il s'agit d'associations avec des tuberculostatiques, c'est toujours l'Isoniazide qui est en cause. En dehors de la tuberculose, il vaut mieux la réserver à des indications précises (staphylococcies graves), pour ne pas augmenter le risque de sélection de souches résistantes.

La Vancocine, dont les indications exclusives sont les infections staphylococciques sévères, présente une forte toxicité et son emploi est réservé en milieu hospitalier.

En résumé, les Macrolides sont de bons antibiotiques, largement utilisés dans la pratique courante.

## VII - LES ANTIBIOMIMETIQUES.

Antibactériens de synthèse, ils comprennent :

- Les NITROFURANES (Furadoïne, Furalone, Furoxane, Ercéfuryl) ont un spectre large, une diffusion tissulaire imparfaite. Leurs indications sont les infections de la peau et des muqueuses, intestinales, urinaires. Si la concentration urinaire est élevée (traitement des infections vésicales), elle reste basse dans le parenchyme rénal et souvent insuffisante pour le traitement des pyélonéphrites ; les effets secondaires sont assez nombreux : troubles digestifs, réactions cutanées de nature allergique.

- L'ACIDE NALIDIXIQUE (Negram) agit en bloquant la réplication de l'A.D.N.. Son spectre est limité à certains Gram négatif (colibacilles, shigelles, salmonelles). Les germes d'avenir (klebsiella, aerobacter, serratia, etc.) exigent une association avec une Polymyxine. Les effets secondaires sont d'ordre digestif et allergique.

- LES DERIVES DE LA QUINOLEINE, plus antiseptiques qu'antibiotiques. Ces produits déjà anciens ont un spectre large, antibactérien et antifongique. Bien tolérés et peu allergisantes, les quinoléines ont quelques indications : infections cutanées, intestinales, urinaires.

- LE THRIMETHOPRIME, produit de synthèse, a un spectre large. Il agit comme les sulfamides sur le métabolisme de l'acide folique, d'où troubles hématologiques possibles et les nombreuses contre-indications. Il est utilisé en association avec un sulfamide retard, le Gantanol (Bactrim, Eusaprim). Il peut être d'un intérêt primordial dans le traitement des porteurs de germes de salmonelle (foyers vésiculaires).

- LES SULFAMIDES, produits anciens, les premiers anti-infectieux, dérivent tous de la Sulfanilamide ; ils ont été constamment améliorés par les chimistes, soit vers une action prolongée (semi-retards et retards), soit vers des indications électives : urinaires, intestinales. Mais ils se sont usés avec l'âge et de nombreuses résistances limitent leur efficacité. Ils agissent en bloquant l'utilisation de l'acide para-aminobenzoïque, précurseur de l'acide folique, indispensable facteur de croissance des bactéries. Leur diffusion est bonne, en particulier dans le liquide céphalo-rachidien, et est supérieure à celle des antibiotiques vrais. Néanmoins, l'arme de choix contre les méningites purulentes reste actuellement l'Ampicilline. La tolérance générale laisse beaucoup à désirer ; les effets secondaires sont très nombreux : digestifs, rénaux par cristallurie, hématologiques, neurologiques et psychiques, allergiques avec les réactions cutanées dont la forme majeure réalise le syndrome de Lyell, secondaire aux sulfamides retard (nécrose épidermique avec vésicules, puis phlyctènes avec décollement épidermique, donnant l'aspect d'un grand brûlé).

Ils sont principalement utilisés dans le traitement des infections intestinales et urinaires et en association avec les antibiotiques vrais. L'association du sulfaméthoxazole (Gantanol) et du triméthoprime additionne l'action des deux produits sur deux cibles différentes de la synthèse de l'acide folique.

---



## DEUXIEME PARTIE

---

### PHARMACOLOGIE ET BACTERIOLOGIE

---

Telles sont, exposées d'une manière analytique, les familles d'antibiotiques ; cette classification aujourd'hui classique est basée, nous l'avons vu :

- sur l'analogie des structures chimiques ;
- sur les propriétés antibactériennes (spectre antibactérien, résistances croisées, modes d'action et mécanisme d'action) ;
- sur les données pharmacologiques et toxicologiques, qui font apparaître des différences souvent notables entre des antibiotiques appartenant à la même famille.

Il y a lieu, maintenant, de les regrouper d'une manière plus synthétique :

- 1)- selon leur spectre d'action ;
- 2)- selon leurs propriétés pharmacologiques (absorption, élimination, métabolisme).

#### 1)- SELON LEUR SPECTRE D'ACTION,

on distingue :

= Les antibiotiques à large spectre : ils sont

actifs sur un grand nombre de germes Gram + et Gram - ; ce sont :

- Pénicillines du type A (Ampicilline, Carbénicilline), sensibles à la pénicillinase.
- Céphalosporines, résistantes à la pénicillinase.
- Aminosides (Streptomycine, Kanamycine, Gentamycine).
- Chloramphénicol.
- Tétracyclines.
- Rifamycines.

= Les antibiotiques à spectre étroit :

- Polypeptides (Colistine, Polymyxine B), actifs sur les bacilles Gram -.
- Macrolides et apparentés (Erythromycine, Spiramycine, Oléandomycine, Lincomycine), actifs sur les cocci Gram +.

= Les antibiotiques à spectre sélectif :

- Pénicillines du type G, non actives sur le staphylocoque résistant.
- Pénicillines du type M, résistantes à la pénicillinase staphylococcique : Méthicilline, antistaphylococcique majeur;

Ce groupe étant actif sur : cocci Gram + et Gram -, bacilles Gram +, leptospires, spirochètes, la plupart des anaérobies.

## 2)- SELON LEURS PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES.

### 1- Absorption digestive.

L'absorption digestive des antibiotiques varie largement en fonction de leur capacité à traverser la muqueuse digestive, en fonction de leur inactivation par le pH acide ou alcalin ou par la flore intestinale, en fonction de la présence d'aliments ou de médicaments.

- Les antibiotiques non absorbés et détruits dans la lumière intestinale doivent être administrés par voie parentérale (Pénicilline G).

- Les antibiotiques non absorbés, mais non détruits dans l'intestin, exercent par voie orale une bonne action locale (Gentamycine, Néomycine, Paramomycine).

- Certains antibiotiques, pour être bien absorbés, doivent être administrés à jeun (pénicillines orales, macrolides, etc.).

### 2- Diffusion dans l'organisme.

Du point de vue de leur diffusion dans l'organisme, les antibiotiques peuvent être divisés en deux catégories :

- Ceux dont la diffusion est limitée aux milieux extracellulaires : les Pénicillines.

- Ceux dont la diffusion est en même temps extra- et intra-cellulaire : les Cyclines, le Chloramphénicol (brucelloses, rickettsioses, tuberculose).

Mais plus importante est la notion de diffusion sérique et tissulaire, et l'on distingue :

- Ceux qui, d'une part, ont une bonne fixa-

tion sur les protéines sanguines, sont BACTERICIDES et seront utiles dans les septicémies et les méningites.

- D'autre part, ceux qui n'ont pas une bonne concentration sanguine, mais tissulaire, et qui agissent par lyse et inhibition de la croissance cellulaire lors de l'infection d'un appareil.

### 3- Métabolisme et élimination.

- Les antibiotiques capables de franchir la barrière méningée et donnant une bonne concentration dans le liquide céphalo-rachidien (Pénicilline G, Ampicilline, Chloramphénicol, Sulfamides) seront utilisés dans les méningites.

- Ceux qui ont une bonne diffusion dans la lymphe et les ganglions mésentériques (Chloramphénicol) agiront dans les salmonelloses.

- Ceux qui sont éliminés par voie rénale, sous forme active, déterminant de très bonnes concentrations urinaires (Pénicillines, Céphalosporines, Aminosides, Tétracyclines, Oxytétracyclines, Colistine), seront employés dans les infections urinaires.

- Ceux qui s'éliminent dans la bile sous forme active donneront de bons résultats dans les affections hépato-biliaires (Ampicilline, Tétracyclines, Macrolides, Novobiocine, Rifampicine, Bactrim) ; mais leur élimination est nettement diminuée en cas d'insuffisance hépatique.

Si le rappel synthétique de ses principales propriétés pharmacodynamiques nous aide beaucoup pour suivre le cheminement de l'antibiotique jusqu'au foyer infectieux, nous savons que celui-ci doit avoir une concentration suffisante pour avoir une action inhibitrice sur le germe (C.M.I.) ; il faut maintenant qu'il pénètre dans la bactérie, qu'il rencontre une cible, qu'il ne soit ni modifié

ni détruit.

Tous les antibiotiques n'attaquent pas les germes pathogènes au même site ; depuis quelques années, des progrès ont été faits dans la connaissance du siège d'action des antibiotiques et l'on pourrait regrouper la plupart d'entre eux selon leur impact bactérien.

o o

## MODES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

Les mécanismes d'action des antibiotiques sont bien connus maintenant, grâce aux nombreux travaux de ces dernières années, bien que des inconnues persistent encore. Ils sont au nombre de trois :

### 1- Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

L'antibiotique bloque la transpeptidase qui lie les mucopeptides de la paroi bactérienne ; ce sont :

- les Bétalactamines : Pénicillines,  
Céphalosporines,
- la Bacitracine,
- la Vancomycine.

### 2- Altération de la membrane bactérienne.

L'antibiotique exerce une action directe et immédiate sur la membrane cytoplasmique, comparable à celle des antiseptiques et détergents :

- Colistine,
- Polymyxine B.

### 3- Inhibition de la synthèse protéique.

. par blocage de la replication des acides nucléiques (ADN et ARN) :

- Novobiocine,
- Rifamycines.

. par blocage ou brouillage de la transcription de

l'information génétique après fixation sur les ribosomes bactériens :

- Aminosides,
- Chloramphénicol,
- Tétracyclines,
- Macrolides.

Quel que soit le mode d'action de l'antibiotique sur la cellule bactérienne, celui-ci manifeste son effet sur une population de bactéries :

- soit en diminuant son taux de croissance : c'est la bactériostase, qui requiert une concentration minima inhibitrice (CMI), les défenses de l'organisme assurant la destruction des bactéries qui restent. Les antibiotiques qui inhibent la synthèse des protéines et des acides nucléiques exercent cet effet bactériostatique.
- soit en détruisant une partie plus ou moins importante de la population initiale : c'est la bactéricidie (L'effet bactéricide est celui d'un antibiotique qui, après vingt-quatre heures de contact, ne laisse qu'un survivant sur dix mille (CHABBERT)) ; la plus faible concentration capable d'obtenir ce résultat est la concentration minima bactéricide (CMB). Les antibiotiques qui agissent sur la paroi et sur la membrane ont un effet bactéricide.

Toutefois, bactériostase et bactéricidie sont des termes de laboratoire, et en clinique on constate que le même antibiotique peut donner un effet bactériostatique à une concentration donnée et un effet bactéricide à une concentration plus élevée.

Cependant, aux doses thérapeutiques, certains antibiotiques ne développent qu'un pouvoir bactériostatique, tandis que d'autres sont bactéricides.

La bactériostase est suffisante en cas d'infection relativement bénigne ; par contre, la bactéricidie est indispensable dans les infections graves. En plus d'une dose suffisante, elle nécessite une durée d'action prolongée, car les germes survivants se reproduisent à une cadence rapide.

S'il est des cas où les échecs thérapeutiques sont dus à une insuffisance quantitative de l'antibiotique au contact des germes pathogènes (concentration inférieure à la CMI), il en est d'autres où, malgré une thérapeutique bien conduite, la résistance microbienne se manifeste. Aussi, allons-nous étudier maintenant la résistance microbienne aux antibiotiques.

o o

## LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

Le nombre croissant de souches bactériennes insensibles aux antibiotiques courants, la fréquence accrue des échecs thérapeutiques dont ces résistances sont responsables, non seulement dans des affections "hospitalières", mais aussi, quoique à un degré bien moindre, en pratique médicale de ville, constituent un phénomène inquiétant. Depuis quinze ans, une série de travaux ont en partie élucidé le mode d'apparition de ces résistances "multiples" ; si ces recherches n'ont pas encore permis de les faire disparaître, elles ont cependant indiqué les principes qui peuvent en réduire l'incidence ainsi conserver le plus d'efficacité possible aux traitements dont nous disposons.

Alors que les résistances naturelles dessinent le spectre d'activité théorique d'un antibiotique, le spectre d'activité réelle en est beaucoup plus fluctuant, du fait des résistances acquises surajoutées. Elles sont de deux sortes : chromosomiques ou extrachromosomiques.

### La résistance chromosomique

La plus anciennement connue et la plus rare (10 %). La résistance à un antibiotique donné est, chez une bactérie, un caractère nouveau acquis par mutation et qui se maintient héréditairement dans la descendance de cette bactérie. Cette mutation est, par définition, brutale, spontanée et héréditaire. Elle se fait au hasard et fait appel à deux étapes : les mutations et la sélection. L'utilisation des antibiotiques va supprimer les germes sensibles et laisser aux mutants la faculté de se développer. La parade est l'association de deux antibiotiques actifs sur la bactérie.

En fait, si cette règle de l'association s'est révélée efficace avec le B.K., elle n'a guère donné de résultats avec les pyogènes et entérobactéries.

### La résistance extrachromosomique

Elle est de découverte plus récente (1959). C'est la plus fréquente (90 %) ; elle semble responsable de la synthèse d'enzymes modifiées ou spécifiques neutralisant l'antibiotique par :

- hydrolyse (bétalactamines),
- acétylation (chloramphénicol),
- phosphorylation (streptomycine).

La caractéristique essentielle de cette résistance est d'être transmissible, par un filament d'ADN extrachromosomique, le PLASMIDE, suivant trois modalités :

- par transformation,
- par transduction phagique,
- par conjugaison (notion de sexualité bactérienne).

Elle apparaît simultanément pour plusieurs antibiotiques ; elle apparaît en quelques heures in vivo chez un sujet dont la souche était parfaitement sensible ; elle peut apparaître en l'absence de tout traitement antibiotique et elle peut disparaître spontanément par perte de l'élément extrachromosomique. Elle peut être de deux types :

- en un seul échelon (Streptomycine, Rifamycine, Novobiocine) ;
- en plusieurs échelons, la CMI s'élevant progressivement : c'est le cas le plus fréquent des antibiotiques. Les germes hospitaliers acquièrent ainsi leur résistance.

En conclusion, on sait aujourd'hui que bien des résistances multiples aux antibiotiques peuvent être acquises par les bactéries en bloc et très rapidement, et que cette caractéristique est "contagieuse". On ne peut donc plus rester indifférent à la résistance de bactéries saprophytes, puisqu'elles peuvent la transmettre à des bactéries pathogènes. La meilleure prévention contre ces résistances "transférables" demeure la limitation du nombre des traitements antibiotiques aux indications réelles, et le choix des antibiotiques pour lesquels la résistance ne paraît pas obéir à un mécanisme extrachromosomique, tels que la Pénicilline G, les Polymyxines, les Macrolides.

Alors que certaines bactéries sont stables : le streptocoque A, le pneumocoque, le méningocoque restent toujours sensibles à la pénicilline, d'autres germes ont une forte tendance à la résistance : il en est ainsi du staphylocoque, des entérobactéries, du pyocyanique, de l'entérocoque.

Voici quelle est, en effet, la situation actuelle de la résistance dans un hôpital parisien (Claude-Bernard) :

- Staphylocoque doré : La quasi-totalité des staphylocoques hospitaliers est maintenant productrice de pénicillinases actives sur la Pénicilline G, comme sur l'Ampicilline. Les pénicillines semi-synthétiques ont été conçues pour échapper à leur action : Méthicilline, Oxacilline. Depuis, la gravité de l'infection à staphylocoque est le fait de souches résistant aux pénicillines semi-synthétiques par un mécanisme qui entraîne également l'inefficacité des Céphalosporines : les Bétalactamines agissant au niveau de la paroi, l'emploi des pénicillines semi-synthétiques résistant aux pénicillinases a sélectionné des populations de staphylocoques dorés d'un type mutant, chez qui la synthèse de la paroi est déficiente, et les Bétalactamines restent sans action. La Gentamycine reste un des rares produits encore régu-

lièrement actifs.

- Méningocoque : Les sulfamides n'offrent maintenant qu'une sécurité très aléatoire et doivent être évités en thérapeutique préventive ; le relais est assuré par les pénicillines et surtout l'ampicilline.

- Pneumocoque : La sensibilité du pneumocoque reste importante et inchangée, à tel point que la constatation d'une résistance peut faire douter de l'identification. Pourtant, les infections généralisées à pneumocoques sont souvent très évolutives.

- Streptocoque : Le streptocoque du groupe A est toujours sensible à la Pénicilline G ; on note seulement un plus grand nombre de souches résistant aux Tétracyclines.

- Entérocoques (streptocoque du groupe D) : ont toujours été plus résistants et se rencontrent maintenant de plus en plus fréquemment comme agents d'infections graves. La Pénicilline G à fortes doses ou l'Ampicilline ont seules une efficacité régulière, souvent renforcée par un Amino-side, la Streptomycine, inactive cependant si elle est employée seule.

- Bacille pyocyannique (Pseudomonas) : est depuis longtemps un agent redouté de surinfection ; dans cette espèce, on isole de plus en plus de souches résistantes à la Gentamycine. La Carbénicilline a donné un espoir, mais elle n'est efficace que dans la moitié des cas.

- Entérobactéries :

1- Salmonelles :

Le bacille d'Eberth (S. typhi) est resté

longtemps un germe sensible, mais certaines souches sont devenues résistantes à tous les antibiotiques (épidémie meurtrière de *S. typhi* au Mexique, en 1972).

*Salmonella* para-B est déjà souvent résistante au Chloramphénicol, à la Streptomycine, aux sulfamides, voire à l'Ampicilline. Les gastro-entérites à *Salmonella* sont dues à des épidémies de sérotypes multirésistants. *S. wien* est celui qui sévit actuellement le plus souvent, après *S. Panama*.

## 2- Entérobactéries hospitalières :

Depuis plusieurs années, il existe un pourcentage élevé de souches de toutes espèces (à Gram -), résistant à l'Ampicilline, aux Céphalosporines, au Chloramphénicol, aux Tétracyclines, à la Streptomycine et à la Kanamycine.

La Gentamycine reste seule active actuellement, mais avec l'augmentation de son emploi cette activité semble diminuer. Cette évolution s'accompagne de l'avènement d'espèces rarement en cause auparavant : *Serratia*, *Klebsiella*, *Providentia*, *Citrobacter* ; on a pu assister à des infections graves à *Serratia* et à *Klebsiella*, dont les formes septicémiques se sont traduites par un choc infectieux.

La Colimycine, active in vitro, n'a pas empêché en clinique les rechutes et les hémocultures positives sous traitement.

On en revient à des problèmes analogues à ceux qui existèrent avant les antibiotiques, et il devient de plus en plus important de prévenir les risques d'infection par une plus grande asepsie et de plus grandes précautions dans les gestes thérapeutiques et de savoir que toute antibiothérapie préventive à titre systématique joue un rôle sélectif.

Si, dans la pratique médicale de ville, le problème des résistances microbiennes se pose avec beaucoup moins d'acuité, il arrive qu'elles se manifestent par une rechute survenant après un effet favorable et le recours au laboratoire s'impose, où l'on peut, grâce à l'antibiogramme, distinguer les souches sensibles des souches résistantes.

o o

## L'ANTIBIOGRAMME

L'antibiogramme est la détermination de la sensibilité de la bactérie qui est cause de l'infection (CHABBERT). Cette détermination comporte :

- l'isolement du germe,
- sa culture,
- la recherche de la sensibilité vis-à-vis d'une gamme d'antibiotiques.

Pour évaluer cette notion de sensibilité du germe en cause, deux techniques sont possibles :

### 1)- La méthode de diffusion en gélose.

C'est la méthode des disques.

Elle est basée sur la diffusion de l'antibiotique dans un milieu solide (gélose) et l'inhibition plus ou moins grande du germe dans cette zone de diffusion. La mesure du diamètre de ces zones claires d'inhibition permet de distinguer : les souches sensibles (+ 15 mm), les souches limites (- 15 mm), les souches résistantes si la zone est inexistante. Cette mesure, complétée par la connaissance de la charge du disque, permet de calculer la CMI du germe. CHABBERT, de l'Institut Pasteur, a proposé récemment de reporter la valeur du diamètre de la zone d'inhibition, mesurée en centimètres sur un graphique divisé en trois zones correspondant à la sensibilité, à la résistance limite et à la résistance absolue. Cette représentation est intéressante pour les germes à sensibilité limite.

Méthode simple, la méthode des disques permet de tester en une seule opération toute une gamme d'antibiotiques. Pour certains (LATRILLE),

Le biologiste devrait se limiter à l'élimination des antibiotiques qui donneraient une résistance et donner la liste des autres, sans préférence.

## 2)- La méthode de dilution en milieu liquide.

Basée sur l'inhibition de la croissance du germe par des concentrations décroissantes d'un antibiotiques ajoutée au bouillon de culture, elle est plus précise, permet le calcul du pourcentage des germes survivants, et permet d'apprécier le pouvoir bactéricide de l'antibiotique et la concentration minima bactéricide (CMB). Cette méthode est sûre, mais elle est longue et réservée à des Laboratoires spécialisés.

L'antibiogramme n'est pas nécessaire lorsque la sensibilité du germe responsable reste invariable au cours des années et d'une souche à l'autre (streptocoque hémolytique, pneumocoque) et lors des processus bénins ; il devient indispensable lorsque la sensibilité du germe est difficilement prévisible en raison des variations qui peuvent exister d'une souche à l'autre et dans les infections sévères et trainantes.

En dépit d'erreurs inévitables, la pratique des antibiogrammes témoigne, depuis près de trente ans, d'une concordance satisfaisante avec la clinique. Les résultats ne peuvent qu'être améliorés par une étroite collaboration entre le biologiste et le clinicien, coopération indispensable pour le traitement des infections préoccupantes.

Dans certains cas, la prévention d'une résistance bactérienne peut être obtenue par l'association de deux ou plusieurs antibiotiques.

## LES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Les associations d'antibiotiques visent trois buts principaux :

- la recherche d'une synergie antibactérienne,
- la prévention de l'antibio-résistance,
- l'élargissement du spectre d'action.

### 1)- La recherche d'une synergie antibactérienne.

Les "lois de JAWETZ", datant de 1952 et concernant les effets synergiques, antagonistes ou indifférents des antibiotiques associés, présentent de nombreuses exceptions, et WELSCH, exprimant une opinion unanime, a pu dire :

"Ce ne sont pas des lois, mais plutôt des indications de probabilité, des approximations très utiles d'ailleurs, l'effet d'une association pouvant varier du tout au tout avec les concentrations choisies et, pour une association à posologie constante, différer selon l'espèce, voire la souche mise à l'étude".

C'est pourquoi il vaut mieux parler :

- de synergie habituelle entre les antibiotiques agissant au niveau de la paroi ;

- d'antagonisme possible entre ceux qui agissent sur la paroi et ceux qui inhibent la synthèse des protéines ;

- quant à ceux qui agissent sur la membrane (polymyxines), leur action est si brutale qu'il n'y a aucun antagonisme avec les autres anti-

biotiques.

Dans le domaine des antibiotiques, on sait que certaines associations de bactériostatiques et de bactéricides sont théoriquement et parfois pratiquement inefficaces. Pourquoi ? La réponse est classique ; dans le groupe des bactéricides, il faut distinguer deux sous-groupes :

a)- Dans le sous-groupe I : Aminosides, (Streptomycine, Kanamycine, Gentamycine), Polypeptides (Polymyxine, Colistine), Rifampicine, l'action s'exerce même sur les germes en phase de repos ; il n'y a donc pas d'inhibition par les bactériostatiques (Macrolides, Tétracyclines, Chloramphénicol, Novobiocine, ...).

b)- L'action des bactéricides du sous-groupe 2 (Bétalactamines) ne s'exerce que sur les germes en phase de multiplication active ; il y a donc, au moins in vitro, un effet antagoniste avec un bactériostatique, ce dernier inhibant la multiplication des germes.

Cet antagonisme est unilatéral d'ailleurs, car l'action du bactéricide du sous-groupe 2 n'inhibe pas l'action du bactériostatique.

Voici quelques exemples d'associations préférentielles /

- Devant un tableau évoquant une septicémie à staphylocoque, les associations GENTAMYCINE ou KANAMYCINE, associées soit avec CEPHALOSPORINE ou PRISTINAMYCINE ou RIFAMPICINE donneront les meilleurs résultats.

- Devant une endocardite à streptocoque, l'association PENICILLINE G et STREPTOMYCINE est la plus indiquée.

- Les septicémies à bacilles Gram - seront justiciables des associations suivantes : GENTAMY-

CINE associée à l'AMPICILLINE ou la CEPHALOSPORINE.

L'association COLIMYCINE-GENTAMYCINE, bien que très bactéricide, est à déconseiller à cause de sa néphrotoxicité. Ces associations constitueront la base de départ de la première prescription et pourront être modifiées dès les résultats du laboratoire.

## 2)- La prévention de l'antibio-résistance.

L'association des antibiotiques est le meilleur moyen de l'assurer. Un bon exemple en est fourni dans la tuberculose, où l'apparition de germes résistants est favorisée par la longue durée de la maladie ; la règle est l'association, à la phase d'attaque du traitement, non pas de deux, mais de trois agents antibactériens choisis parmi les suivants : ISONIAZIDE, STREPTOMYCINE, ETHIONAMIDE, RIFAMPICINE, ETHAMBUTOL ; dans les staphylococcies, où l'on associe l'OXACILLINE à la KANAMYCINE ; dans les infections courantes polymicrobiennes de type respiratoire, où l'on associe une CYCLINE (Tétracycline) et un MACROLIDE (T.A.O.).

## 3)- L'élargissement du spectre d'action.

Ceci représente l'indication la plus discutable des associations. Elle suppose en effet que le germe n'est pas connu ; cette circonstance peut toutefois se produire dans des cas d'urgence thérapeutique et en attendant un traitement mieux dirigé.

Les associations d'antibiotiques nécessitent trois conditions préalables :

- que l'infection soit grave ;
- que le germe pathogène soit isolé et testé ;
- que les antibiotiques n'appartiennent

pas à la même famille.

Il est, en effet, nécessaire de tester la sensibilité du germe fautif vis-à-vis de l'association envisagée (antibiogramme bactéricide), puis de se baser sur le pouvoir bactéricide du sérum vis-à-vis du germe.

- Aucune association ne peut remplacer un diagnostic imprécis.

- Lorsqu'un antibiotique est efficace, il faut l'utiliser seul.

- Il est inutile, et même nuisible, d'associer plus de deux antibiotiques, sauf dans le traitement de la tuberculose.

- Enfin, on réservera les associations pour les infections graves.

"L'usage d'antibiotiques combinés est non seulement scientifiquement souhaitable, mais constitue souvent un procédé de portée vitale". (W.E. HERELL).

Il importe seulement que leur emploi soit judicieux. Par contre, il convient de dénoncer l'abus des préparations commerciales associant deux antibiotiques et qui sont souvent scientifiquement discutables. C'est au médecin seul qu'il appartient, dans certains cas, de prendre la responsabilité de prescrire conjointement plusieurs antibiotiques.

Si la question de l'association d'antibiotiques a parfois divisé le corps médical, il est un autre problème qui soulève également des opinions divergentes : c'est celui de l'antibiothérapie prophylactique.

## L'ANTIBIOTHERAPIE PROPHYLACTIQUE

L'idée d'utiliser les antibiotiques, à titre non plus curatif, mais prophylactique, est déjà ancienne ; mais, vingt ans après, les opinions restent encore divergentes.

"Aucune étude statistique n'a pu démontrer ou infirmer son efficacité et ses règles sont mal codifiées" (J. AUBERTIN).

Vue par le bactériologiste, l'antibiothérapie ne se justifie jamais, car les antibiotiques n'ont aucun effet préventif (Dr. PASQUIER). Cependant, il faut distinguer :

- l'antibiothérapie préventive,
- l'antibiothérapie de couverture.

La première correspond à des risques définis et à un microbe connu ; à ce titre, elle se rapproche de l'antibiothérapie curative. La seconde vise la protection contre le risque infectieux hypothétique dû à un ou plusieurs germes.

### 1)- L'antibiothérapie préventive.

Ses indications sont :

a)- Les risques collectifs, correspondant à une situation épidémique connue (méningite cérébro-spinale). L'emploi des sulfamides a, sans contestation, permis de limiter la diffusion de ces épidémies. Depuis l'apparition de méningocoque sulfamido-résistants, elle est efficacement remplacée par la pénicilline.

- Collectivité menacée de scarlatine

(pénicilline), de fièvre Q (cyclines), dans une crèche où sévit une diarrhée épidémique.

b)- Les risques individuels sont :

- La prévention du R.A.A. et des angines streptococciques, qui est non seulement légitime, mais impérative ; c'est une antibiothérapie au long cours.

"La quasi-éradication du R.A.A. par l'application généralisée, malgré les injonctions des experts, des pénicillines aux angines aiguës a été un grand succès de la médecine praticienne".  
(LAURENCE).

- La prévention systématique chez les porteurs de cardiopathie (Ex. : quarante-huit heures avant une avulsion dentaire).

## 2)- L'antibiothérapie de couverture.

La crainte des surinfections est justifiée surtout chez les jeunes enfants ou les malades fragiles (antécédents bronchitiques ou emphysémateux); mais elle ne doit pas être systématique et la décision doit être individuelle.

Les bronchites chroniques sont une indication à des cures continues ou discontinues.

En chirurgie, le principe d'une couverture antibiotique systématique est violemment remis en question : s'il est admis en traumatologie, en chirurgie de guerre, en chirurgie cardio-vasculaire, biliaire et colique, par contre il est souvent combattu dans la chirurgie courante, dans la mesure où elle est aseptique ; car l'antibiothérapie ne peut dispenser d'une asepsie rigoureuse qui reste, comme autrefois, la meilleure prévention.

En tout cas, elle n'autorise jamais à prendre le moindre risque thérapeutique : on préférera donc les antibiotiques les moins toxiques et les

plus faciles à manier ; le germe étant inconnu, on choisira les antibiotiques à spectre large (Ampicilline, Cyclines, Macrolides).

"Chaque fois que le choix est possible, il faudra préférer les antibiotiques anciens et garder les antibiotiques récents ou spécifiques, afin de préserver le plus longtemps leur précieuse efficacité". (DOMART).

Enfin, le fait que l'antibiothérapie soit préventive n'autorise pas une réduction de sa posologie ; il faut toujours prescrire une dose capable de réaliser la concentration minima inhibitrice et de maintenir cette CMI.

## LES ACCIDENTS DES ANTIBIOTIQUES

Bien qu'ayant une réputation de bonne tolérance, certains antibiotiques ne sont pas anodins, et la liste des incidents ou accidents thérapeutiques, que les médecins connaissent parfaitement, ne cesse de s'allonger. Ainsi :

= Chez les BETALACTAMIDES bactéricides, le danger est le risque allergique (allergies croisées). Ce risque va des accidents cutanés bien connus à la grande crise anaphylactique qui, si elle est rare, est dramatique et bien souvent mortelle. Ces accidents sont classiques et considérés comme "prévisibles" et peuvent mettre en cause la responsabilité du médecin. Les précautions sont d'ordre clinique et paraclinique.

### - Clinique :

Il faut, par un interrogatoire minutieux, rechercher avec soin les antécédents allergiques antérieurs : le grand accident a été souvent précédé d'incidents mineurs, auxquels il faut attacher une grande importance. Dans le même ordre d'idées, il est imprudent de prescrire une pénicilline chez un asthmatique et on n'administrera pas de pénicilline-procaïne chez le jeune enfant.

### - Paraclinique :

Les tests cutanés et le TTL sont l'apanage du spécialiste.

Dans tous les cas, il est capital de proportionner le risque thérapeutique à la gravité de l'infection en cause et de ne pas courir de risque si un autre antibiotique peut donner, à moindres frais, un résultat identique.

= Chez les AMINOSIDES, bactéricides, le danger est la néphrotoxicité et l'ototoxicité ; celle-ci, bien connue pour la Streptomycine, n'est pas uniquement l'apanage des traitements prolongés dépassant cinquante grammes, et des surdités définitives et difficilement appareillables ont été signalées chez des enfants après quelques injections de streptomycine ou de pénicilline ; à des degrés divers, ce risque est propre à toute la famille ; la kanamycine est, sans doute, le plus dangereux. En raison de leur néphrotoxicité, les aminosides sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, où il faut exercer une surveillance particulière pour éviter les surdosages.

= Le CHLORAMPHENICOL, bactériostatique, est redouté à cause de ses accidents sanguins, par atteinte de la moelle osseuse.

- Précoce : elle serait due à une susceptibilité génétique par déficit enzymatique et touche la lignée érythroblastique ; elle est réversible avec l'arrêt immédiat de l'antibiothérapie.

- L'insuffisance médullaire tardive survient plusieurs semaines ou plusieurs mois après le traitement ; elle est sans rapport avec la posologie et se traduit par une pancytopénie souvent mortelle ; le mécanisme semble d'ordre immuno-allergique.

Le Chloramphénicol reste le premier pourvoyeur des aplasies d'origine médicamenteuse. Ces accidents s'observent surtout chez les enfants, après des traitements courts, mais répétés (allergie ?). En conséquence, il faut rejeter toutes les préparations composées de Chloramphénicol et réserver son emploi au traitement des salmonelloses et des méningites où il peut être associé aux bêta-lactamines.

= Les TETRACYCLINES, bactériostatiques,

Présentent une excellente tolérance générale : pas d'allergie ni de retentissement sanguin ou hépatique, mais les traitements prolongés, qui dépassent une semaine, peuvent modifier l'équilibre de la flore saprophyte intestinale et provoquer la fameuse "diarrhée des antibiotiques".

Bénigne, elle cède à l'arrêt du traitement; dans ces cas, il faut associer un protecteur de la flore intestinale.

En cas d'insuffisance rénale sévère, il est préférable de s'abstenir des doses fortes (1,50 g est un maximum).

Chez la femme enceinte, il ne faut pas les employer après le quatrième mois de la grossesse, car elles traversent le placenta.

Chez les jeunes enfants (moins de six ans), ils peuvent provoquer des colorations dentaires (liaison au calcium).

Mais la Doxycycline se distingue par sa faible liaison au calcium et par l'absence de néphrotoxicité ; elle est donc utilisable chez les insuffisants rénaux.

= Les POLYPEPTIDES, bactéricides, comme les aminosides, sont toxiques pour les reins du fait de leur excrétion essentiellement urinaire. La toxicité est très élevée, surtout pour la Polymyxine B ; l'atteinte rénale se traduit par la protéinurie, l'hyperazotémie, l'hypokaliémie. L'atteinte auditive est plus rare, mais très grave.

Il faut donc respecter une posologie bien codifiée et, si le traitement se prolonge, surveiller les fonctions rénales (diurèse, protéinurie, azote urinaire).

= Les MACROLIDES, bactériostatiques,

ont, de tous les antibiotiques, la meilleure tolérance générale et ne sont pratiquement pas allergisants. Quant à la Rifampicine, son hépato-toxicité est mise en doute par PIERON et collaborateurs, qui estiment qu'elle est exceptionnelle quand elle est employée seule et qu'on l'observe surtout en cas de surdosage ou d'association avec des médications plus ou moins hépatotoxiques. En tout cas, en dehors de la tuberculose, il vaut mieux la réserver à des indications précises (staphylococcies graves), pour ne pas augmenter le risque de sélection de souches résistantes.

= Chez les ANTIBIOMIMETIQUES, il faut distinguer :

- les Nitrofuranes, dont les effets secondaires assez nombreux sont des troubles digestifs et des réactions cutanées de nature allergique.

- l'acide nalidixique, qui présente les mêmes effets secondaires.

- la Triméthoprime, qui peut donner des troubles hématologiques.

- les Sulfamides ont, comme autrefois, une tolérance générale qui laisse beaucoup à désirer. Les effets secondaires, bien connus, sont très nombreux : troubles digestifs, accidents rénaux par cristallurie, accidents hématologiques, neurologiques et psychiques, manifestations allergiques. Bien qu'étant de gravité variable, ils ont contribué à l'éclipse actuelle des sulfamides.

En dehors de ces accidents allergiques et toxiques, il y a lieu de mentionner ici une pathologie nouvelle, véritablement iatrogène, due aux antibiotiques.

Alors que certaines affections anciennes ont pratiquement disparu, comme la pneumonie lobaire

fianche aiguë, l'érysipèle, alors que la fièvre typhoïde traitée a changé de visage, alors que des affections autrefois mortelles, comme l'endocardite d'Osler, la méningite tuberculeuse et d'autres peuvent être guéries par les antibiotiques, sont survenues des infections bactériennes iatrogènes, dues à l'emploi massif et continu des antibiotiques. Certaines, comme les mycoses (candidoses), compliquent souvent une antibiothérapie massive, administrée par cathétérisme veineux ; certaines sont dues à l'augmentation des souches résistantes (*proteus indol* +, *providential*, *pyocyanique*, *entérocoque*, *serratia*, etc.) ; certaines sont dues à des microbes autrefois saprophytes et devenus virulents (*serratia*, *moraxella*, *pseudomonas*, *ristella*, *candida*) ; enfin, les entérobactéries, favorisées par l'environnement hospitalier, provoquent des infections graves et difficiles à traiter.

---

## TROISIEME PARTIE

---

### CONDUITE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

---

"Le traitement antibiotique n'est pas une thérapeutique facile ; il ne doit pas être une thérapeutique de facilité". (JANBON, 1956).

Toute prescription antibiotique doit obéir à un certain nombre de règles générales à adapter à chaque cas particulier.

### REGLES FONDAMENTALES DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Il faut :

1)- S'assurer du diagnostic.

Eliminer les états fébriles non bactériens : affections virales, fièvres non infectieuses, allergiques, néoplasiques ; car fièvre n'est pas synonyme d'infection. Hormis quelques cas (méningites purulentes), il n'y a pas extrême urgence à prescrire des antibiotiques ; le praticien peut se donner un délai de réflexion, sous couvert de médications banales (aspirine), pendant lequel des symptômes nouveaux pourront éventuellement apparaître, les examens biologiques nécessaires (prélèvements, hémogramme) pourront être effectués et la fièvre pourra même s'estomper spontanément. Il faut savoir résister aux pressions du malade et de la famille et faire en sorte qu'un traitement antibiotique préalable

ble aux prélèvements bactériologiques (sang, urines, selles) ne risque pas de s'opposer à l'isolement du germe responsable. On aura recours à l'hémogramme pour trancher entre un processus bactérien où il y a polynucléose et une affection virale où il est normal ou à formule lymphomonocytaire.

2)- Choisir l'antibiotique en fonction du germe.

- S'il a pu être isolé au laboratoire, il faut appliquer l'antibiogramme déterminé in vitro.

- Sinon, il faut tabler sur la probabilité clinique du diagnostic et la sensibilité générale du germe présumé ou employer un antibiotique à large spectre.

3)- Choisir l'antibiotique en fonction du siège de l'infection.

Les infections buccales, biliaires, urinaires seront soumises à des antibiotiques dont l'élimination sous forme active se fait par voie salivaire, biliaire, urinaire. Le traitement d'une méningite purulente ne comportera que des antibiotiques diffusibles dans les espaces sous-arachnoïdiens ; enfin, les infections intestinales bénéficieront d'antibiotiques non résorbables, ne diffusant pas dans la circulation générale.

4)- Choisir l'antibiotique en fonction du terrain.

- Chez les allergiques (asthme, eczéma), on s'abstiendra des antibiotiques les plus allergisants : Pénicillines, Aminosides. Cependant, dans les cas où la pénicilline est absolument indispensable, certains pratiquent les méthodes d'accoutumance rapide (méthode de WOLFROMM) par des applications cutanées, puis des intradermiques, enfin des intramusculaires progressivement croissantes.

- Chez la femme enceinte, on évitera les Tétracyclines en raison du risque hépatique chez la mère et des altérations dentaires pour le fœtus (La doxycycline fait exception) ; on pourra utiliser, mais avec précaution, les sulfamides retard, la streptomycine, la kanamycine et la gentamycine, enfin le chloramphénicol. Par contre, peuvent être utilisés sans risque : les sulfamides classiques, les pénicillines naturelles ou de synthèse, les Macrolides, les Synergistines, la Lyncomycine, la Novobiocine, la Colistine.

- Chez le nouveau-né, à terme ou prématuré, l'élimination rénale des antibiotiques est très ralentie du fait de l'insuffisance de la filtration glomérulaire et de l'excrétion tubulaire ; on risque donc un surdosage. La Doxycycline, l'Erythromycine, l'Oléandomycine et paradoxalement la Colimycine sont les rares antibiotiques dont la demi-vie est peu ou pas modifiée. Au cours des six premiers mois, il est indispensable de suivre scrupuleusement la posologie et l'espacement des doses recommandées. Du fait de l'immaturité hépatique, les antibiotiques sont peu métabolisés et peuvent provoquer un surdosage, responsable parfois du "syndrome gris" de Sunderland (couleur grise des téguments, hypothermie, troubles respiratoires et collapsus).

- Chez les insuffisants rénaux, le danger est double : toxicité directe et accumulation sérique du fait de l'élimination rénale insuffisante.

On évitera donc, dans la mesure du possible, les antibiotiques néphrotoxiques : les Aminosides (Kanamycine, Gentamycine), les Polypeptides (Colimycine, Polymyxine B), l'Amphotéricine, les Sulfamides, la Céphaloridine, la Vancomycine, la Méthicilline.

On peut, par contre, utiliser sans risque les Pénicillines (sauf la Méthicilline, qui peut donner des hématuries), la Streptomycine, la Céphalexine avec un simple espacement des doses, les

Macrolides, la Doxycycline et les cyclines en général ; parmi les Céphalosporines, la Céfaprine, enfin le Chloramphénicol, la Lincomycine, la Pristinamycine, la Fucidine.

Si la Carbénicilline, la Céphalotine, la Streptomycine, la Kanamycine, la Gentamycine et la Colimycine sont indispensables, il faut utiliser une posologie réduite en espaçant les doses et en contrôlant tous les deux jours : albumine, urée, clearance à la créatinine ou, plus simplement, en se basant sur le volume de la diurèse ; ainsi, pour un antibiotique devant être injecté toutes les six heures, le délai sera porté à :

- 12 heures pour une diurèse de 500 ml,
- 24 heures pour une diurèse de 250 ml,
- 48 heures pour une oligurie avoisinant l'anurie.

- L'insuffisance hépatique peut être aggravée par l'érythromycine et la tétracycline.

#### 5)- Rechercher un effet bactéricide

dans les infections sévères (septicémies, endocardites) ; l'effet bactéricide est atteint, soit par une concentration suffisante d'un antibiotique bactéricide, soit par l'association de deux antibiotiques synergiques. Ceux-ci sont déterminés habituellement par l'étude de l'antibiogramme en milieu liquide.

#### 6)- Adapter la posologie à la gravité de l'infection.

Si les doses massives n'apportent rien dans les infections courantes, elles se justifient parfois dans les infections sévères (endocardites) où 30 à 50 millions de pénicilline peuvent être utilisés.

- A la vitesse d'élimination du produit, si l'élimination est rapide, les doses doivent être

fractionnées dans la journée : la pénicilline G s'administre toutes les quatre heures ; pour la gentamycine, une injection toutes les douze heures peut suffire.

- A l'âge : la posologie doit être réduite de moitié entre deux et quinze ans, du quart au-dessous de deux ans.

- Chez les sujets âgés : il y a souvent urgence, car la deshydratation guette leur organisme affaibli, mais la posologie des antibiotiques, et notamment de ceux à élimination rénale, sera réduite : la kanamycine trop néphrotoxique sera évitée ; la posologie de la streptomycine sera réduite à 0,50/jour ou 1 g tous les deux jours ; celle de la gentamycine sera ramenée à deux injections de 40 mg/jour dans les traitements prolongés. Les doses de pénicilline G seront diminuées de moitié, et l'on préférera la céphalotine (Kéflin) à la dose de 2 g par jour à la céphaloridine (Céporine) néphrotoxique. La colimycine (2 M. d'U./jour) sera souvent utilisée, comme la gentalline, pour son action sur les Gram négatif et sur le pyocyanique ; parmi les macrolides, on préférera la Lincocine, par voie parentérale, à la dose de 10 mg/kilo/jour. Les traitements prolongés nécessiteront des dosages répétés de la créatinémie. On sera souvent conduit à prescrire une association à large spectre, bactéricide, orientée par la maladie causale.

7)- Eviter la corticothérapie systématique,

car les corticoïdes inhibent les processus de défense naturelle ; elle devra être réservée aux cas d'urgence (choc septique) ou particuliers et n'être utilisée qu'après s'être assuré de la sensibilité du germe à l'antibiotique utilisé.

8)- Etre persévérant, mais non entêté.

Il convient d'attendre quelques jours le résultat escompté sans changer de médication, si la tempé-

nature n'est pas tombée en vingt-quatre heures. A l'inverse, prolonger une thérapeutique au-delà de huit à dix jours, lorsque manifestement elle n'entraîne aucune amélioration, est illogique. Il faut alors changer de thérapeutique en fonction de l'antibiogramme.

9)- Contrôler l'efficacité du traitement.

Le résultat clinique n'est pas toujours suffisant pour juger de l'efficacité. L'abaissement de la vitesse de sédimentation, la disparition de la leucocytose sont de bons stigmates ; dans les infections sévères (septicémies), la mesure du pouvoir bactéricide du sérum permet de contrôler si la posologie est suffisante.

10)- Ne pas demander aux antibiotiques ce qu'ils ne peuvent obtenir.

Ils ne peuvent venir à bout d'une suppuration ; la chirurgie est indispensable pour évacuer un abcès. Il ne faut pas laisser passer l'heure de l'incision (ou de la paracentèse en ORL) ; on risque de trouver une suppuration mal collectée, lardacée, difficile à drainer (phlegmon périnéphrétique).

11)- Prolonger le traitement au-delà de la chute thermique.

Pour éviter les rechutes, dans les cas usuels, continuer l'antibiothérapie quarante-huit heures après le retour de l'apyrexie est suffisant.

Dans les septicémies, il est indispensable de poursuivre la thérapeutique pendant dix à vingt jours au-delà de l'apyrexie, parfois plus, quinze jours pour une fièvre typhoïde, un mois pour une brucellose.

## MODALITES D'APPLICATION PRATIQUE

"Parmi les antibiotiques répondant aux critères bactériologiques et cliniques, on doit toujours choisir l'antibiotique le plus ancien, le moins toxique, le plus facile à administrer, le moins onéreux". (DOMART)

Il nous faut voir maintenant les problèmes qui se posent suivant la localisation du processus infectieux :

### A)- Les infections respiratoires.

#### 1)- Les angines, érythémateuses ou érythémato-pultacées.

Elles sont le plus souvent virales (surtout chez l'enfant de moins de trois ans), mais le danger qu'elles peuvent présenter est lié aux angines streptococciques. Celles-ci peuvent se reconnaître à leurs signes cliniques, mais ils ne sont pas strictement spécifiques ; l'hémogramme est un élément important du diagnostic. Il montre leucocytose et polynucléose en cas d'infection à streptocoque ; formule normale ou même inversée, s'il s'agit d'une virose.

Le prélèvement de gorge peut permettre d'affirmer la présence de streptocoques en quatre à six heures de temps, entre les mains de bactériologistes habitués au diagnostic par immuno-fluorescence : ce n'est pas toujours le cas. Si l'angine streptococcique est certaine, c'est la pénicilline qu'il faut employer (pénicilline G ou oracilline) pendant huit à dix jours et au moins pendant quarante-huit heures au-delà de la disparition des symptômes locaux. S'il y a doute, si les examens ne peuvent être réalisés, il faut se comporter devant toute angine rouge comme si elle était streptococcique et la traiter comme telle. Cet emploi large, sans être systématique, de la pénicilline a, grâce à une prophylaxie de masse, permis d'enregistrer une

sensible diminution de la fréquence du R.A.A. (75 % de 1960 à 1970).

La pénicilline sera toutefois évitée chez les allergiques ; on lui substituera les cyclines ou les macrolides (Dans ce cas, l'action anti-inflammatoire de l'oléandomycine sera très utile).

2)- Les rhino-pharyngites, si fréquentes, sont souvent virales ; toutefois, leur prolongation, leurs récidives rapprochées, accompagnées de fièvre, traduisent habituellement une surinfection bactérienne pour laquelle l'antibiothérapie est motivée, soit par la pénicilline, soit par des bactériostatiques à large spectre (sulfamides ou macrolides).

Les otites et sinusites posent moins le problème de l'antibiothérapie que celui de l'évacuation du pus, en raison du mauvais accès des antibiotiques dans ces cavités peu vascularisées. La paracentèse, la facilitation du drainage sinusien par des procédés médicamenteux ou par le traitement externe (aérosols, vasoconstricteurs, voire antibiotiques) constituent les actes essentiels. Il faut bien reconnaître que la fréquence des infections ORL a diminué depuis l'avènement des antibiotiques.

3)- Les infections bronchiques et pulmonaires posent des problèmes analogues, souvent compliqués par la difficulté d'identifier le germe responsable, en cas d'infections à pyogènes, à travers la culture de crachats qui sont souvent polymicrobiens et se sont souillés de saprophytes au passage des voies aériennes supérieures.

Le traitement antibiotique est motivé, dans les pneumopathies bactériennes authentifiées, par la clinique, l'expectoration purulente, la polynucléose à l'hémogramme. Il se base en général sur la pénicilline, les cyclines, l'association pénicilline-streptomycine ou l'ampicilline, en raison de son action sur les germes Gram positif et Gram négatif.

Les bronchites chroniques exposent à deux types d'attitude :

- Dans l'une, en dehors des poussées aiguës, aucune antibiothérapie n'est prescrite, mais la prévention assurée par la kinésithérapie, la vaccination par le CCB, le vaccin antigrippal.

- Dans l'autre, des antibiotiques à large spectre ou des sulfamides retard (Sultirène, Madribon) sont employés en cures discontinues. GERMOUTY conseille une administration adaptée en tenant compte du nombre de poussées aiguës au cours de l'hiver précédent.

- . Antibiothérapie uniquement à la demande, si moins de deux poussées.
- . Antibiothérapie discontinue, un jour sur deux, si deux à quatre poussées.
- . Antibiothérapie continue, tous les jours, si cinq poussées ou plus.

Sulfamides, bactériostatiques fongiques se disputent la faveur des prescripteurs. Il est souvent utile d'associer des corticoïdes ou des anti-inflammatoires, en raison de l'importance des phénomènes oedémateux au niveau de la muqueuse bronchique, qui concourent à réduire la lumière bronchique et accroissent l'insuffisance respiratoire.

Mais toute pneumopathie récidivante doit éveiller l'attention, et d'autant plus qu'elle siège dans le même territoire. En effet, la prescription d'antibiotiques ne doit pas faire perdre de vue la nécessité de rechercher une cause locale (tumeur, bronchite segmentaire, dilatation des bronches) ou générale (hémopathie, dysglobulinémie) à l'infection récidivante.

## B)- Les infections urinaires.

Ne relèvent d'un traitement antibiotique que les infections véritables, traduites par une pyurie. La présence de germes (colibacilles) dans les urines, sans réaction leucocytaire, ne relève pas d'une infection et donc ne requiert pas d'antibiothérapie.

Celle-ci doit tenir compte de plusieurs éléments :

- L'infection est souvent polymicrobienne. Sous traitement antibiotique, la population microbienne dominante peut se renouveler. Il est donc nécessaire de répéter l'uroculture pour identifier le ou les responsables. Les germes en cause sont habituellement des Gram négatif, dont la sensibilité n'est pas immuable et stéréotypée. L'antibiogramme est donc un élément important de la thérapeutique auquel elle doit être adaptée. Le traitement doit être prolongé et renouvelé en fonction de ces données, dans les infections chroniques.

- D'autre part, il est indispensable de ne prescrire que des antibiotiques éliminés par le rein sous forme active ; ceci exclut : la Novobiocine, la Fucidine, la Virgimycine, la Pristinamycine, dont les clearances rénales sont quasi nulles, et le Chloramphénicol qui s'élimine sous forme conjuguée inactive.

- Enfin, si l'infection urinaire se répète, elle peut être entretenue par une pathologie urologique : anomalie anatomique, lithiase rénale. Il est donc indispensable, devant toute infection urinaire qui récidive, de rechercher par tous les moyens appropriés une affection sous-jacente.

En conclusion, l'infection simple cèdera le plus souvent aux antibiomimétiques, alors que l'infection avec pyélonéphrite récidivante réclamera une association de deux antibiotiques pendant trois semaines.

### C)- Les infections digestives.

Devant toute diarrhée d'allure infectieuse par son installation brutale et son contexte fébrile, la coproculture n'est pas indispensable d'emblée en cas d'infection modérée. Le traitement par les antibiotiques ou les sulfamides non résorbables (Sulfaguanidine, Abiocine, Colimycine, Néomycine) ou les antiseptiques intestinaux ont le plus souvent raison de ces diarrhées dues aux colibacilles.

Lorsque la diarrhée est d'emblée sévère ou qu'elle se prolonge, la coproculture s'impose. Le traitement sera adapté au germe en cause, en utilisant de préférence les substances non absorbées par voie digestive ; il ne devra pas méconnaître la thérapeutique symptomatique diététique et de réanimation hydro-électrique.

Enfin, toute infection digestive aiguë, si elle se répète, doit imposer la recherche d'une cause déclenchante (diverticulose, cancer).

### D)- Les méningites.

Leur traitement est tributaire de trois éléments :

- Il faut connaître le germe responsable. Il est donc indispensable de ne pas administrer d'antibiotiques avant la P.L. qui permettra de l'isoler et de connaître éventuellement sa sensibilité aux antibiotiques. Toutefois, l'antibiogramme n'est pas indispensable pour le méningocoque, le pneumocoque, sensibles à la pénicilline et aux sulfamides. Il devient, par contre, nécessaire pour les autres germes (streptocoques, staphylocoques, colibacilles, listeria) dont la sensibilité n'est pas uniforme.

- Il ne faut utiliser par voie générale que des antibiotiques diffusibles à travers la barrière méningée, dont l'inflammation augmente la perméabilité (pénicilline, streptomycine, tifomycine, sulfamides). Le traitement intra-thécal, utile dans

les cas sévères à germes peu sensibles, ne peut utiliser que certains antibiotiques et à doses modérées : pénicilline, colimycine (moins de 15.000 unités), streptomycine (moins de 25 mg), soframycine (moins de 10 mg), polymyxine B (moins de 5 mg). Il convient de remarquer que, parmi les antibiotiques diffusibles, pénicilline et tifomycine sont théoriquement antagonistes sur certains germes, pneumocoques en particulier. Bien qu'on doive néanmoins des succès incontestables à cette association, elle peut être remplacée par l'Ampicilline seule, à la dose de 4 à 6 g/24 heures chez l'adulte, voire même 200 à 300 mg/kg/jour.

- Il est indispensable de rechercher la porte d'entrée et singulièrement les otites et mastoïdites. L'évacuation du pus à ce niveau est nécessaire à la guérison.

D'autre part, dans les rares cas de méningites récidivantes, le dépistage d'une brèche ménagée, le plus souvent traumatique, doit être entrepris parallèlement ou secondairement au traitement antibiotique. La corticothérapie pourra être utile dans les formes encéphalitiques avec oedème cérébral, à la condition d'être assuré de l'efficacité des antibiotiques choisis. Elle est utilisée par voie intra-thécale (25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone ou une ampoule de soludécadron), lorsque l'hyperalbuminorachie persistante fait redouter un cloisonnement.

D'abord prescrit par voie veineuse, puis par voie orale et intramusculaire, le traitement sera poursuivi pendant six à huit jours après le retour à l'apyrexie.

#### E)- Les septicémies.

L'apport du laboratoire est ici considérable, par l'isolement du germe et la réalisation de l'antibiogramme. Ce dernier est toutefois inutile dans deux cas :

- La typhoïde, confirmée par hémoculture ou par sérodiagnostic, relève du chloramphénicol ou du thiamphénicol ou même de l'ampicilline. Les doses progressivement croissantes d'antibiotiques (1 g - 2 g - 2,50 g - 3 g) par 24 heures sont nécessaires pour éviter les accidents de lyse bactérienne. Le traitement doit être maintenu quinze jours après l'apyrexie, pour éviter les rechutes.

- La brucellose relève de quatre antibiotiques : tétracycline, chloramphénicol, streptomycine, ampicilline, qu'il faut prescrire par couple de deux à fortes doses, 2 g de chaque par jour, et maintenir pendant au moins un mois après l'apyrexie.

Dans toutes les autres septicémies, les endocardites, le traitement doit être adapté au germe et à sa sensibilité, selon l'antibiogramme. La prescription d'antibiotiques avant l'hémoculture, dans la mesure où elle risque de gêner l'isolement, est à proscrire.

D'autre part, le traitement doit être bactéricide et les antibiotiques ou les associations d'antibiotiques les plus actifs à ce titre doivent être déterminés par le laboratoire.

Toutefois, ces recherches sont longues et, en cas d'urgence, le traitement peut être entrepris avant de connaître leur résultat. L'association : Pénicilline G (20 millions) et Streptomycine (1,50 g) est une des plus bactéricides sur la majorité des germes. D'autres préfèrent à la streptomycine un autre aminoside, kanamycine ou gentamycine ; d'autres remplacent la Pénicilline G par l'Ampicilline ou une céphalosporine.

Cette association pourra être remplacée par une association plus efficace selon les résultats de l'antibiogramme, si l'action clinique est nulle ou incomplète ou si le pouvoir bactéricide du sérum est insuffisant.

Ici encore, le traitement antibiotique doit être prolongé, pendant quatre à six semaines, et la porte d'entrée doit être recherchée pour la traiter éventuellement (infection dentaire).

---

## CONCLUSIONS

---

L'antibiothérapie est devenue un des chapitres les plus importants de la thérapeutique anti-infectieuse ; choisir un antibiotique est un acte pluriquotidien et cet acte ne doit être ni aveugle ni routinier. Or, les règles d'une antibiothérapie rationnelle sont trop souvent transgressées et il est nécessaire de les rappeler sans relâche. Aussi avons-nous entrepris, sur les conseils de nos Maîtres, de redonner la classification des antibiotiques par familles ; chaque famille réunit en effet des antibiotiques apparentés par leur formule chimique, leur mode d'action, leur efficacité clinique, leurs effets secondaires.

On distingue actuellement : les bétalactamines, les aminosides, le chloramphénicol et ses dérivés, les tétracyclines naturelles ou semi-synthétiques, les polypeptides, les macrolides, auxquels il y a lieu d'ajouter les antibiomimétiques, produits de synthèse chimique et dont le mode d'action se rapproche de celui de certains antibiotiques.

Mais cette classification est souvent trop complexe pour le médecin praticien. Or, le site d'action permet de bien séparer les bétalactamines, antibiotiques de la paroi, des polypeptides dont l'action se fait sur la membrane, des aminosides et de la rifampicine qui sont des antibiotiques de code, tandis que les autres antibiotiques agissent au niveau des ribosomes.

On peut, dès lors, réduire les antibiotiques à trois groupes :

- celui des bétalactamines (I),
- celui des aminosides et des polypepti-  
des (II),
- tous les autres (III).

JAWETZ, en 1952, avait énoncé des lois, qui présentent en fait de nombreuses exceptions, et pouvant s'énoncer ainsi :

- Synergie:entre I et II,
- Addition : entre II et III,
- Antagonisme : entre III et I.

En fin de compte, il ne reste que deux sortes d'antibiotiques : les bactéricides qui lysent les germes et les bactériostatiques qui inhibent leur croissance.

Les antibiotiques bactéricides sont essentiellement ceux des septicémies et des méningites, maladies infectieuses monomicrobiennes, qui réclament de fortes concentrations sanguines. Ainsi, le médicament de choix de l'endocardite bactérienne reste la pénicilline, mais à 50 millions d'unités ; dans les septicémies à staphylocoques, les céphalosporines et plus particulièrement la céphalotine ou Kéflin et la céfasoline ou Kefzol, mais en injections discontinues à 8 à 12 g par jour ; dans les méningites purulentes, l'ampicilline, mais à condition de dépasser 100 mg par kg de poids.

Les antibiotiques bactériostatiques sont plutôt ceux des infections régionales qui sont polymicrobiennes et réclament de bonnes concentrations tissulaires. Dans les infections broncho-pulmonaires, il faut alterner les cures de cyclines, macrolides, sulfamides, ou ampicilline. Dans les infections urinaires, il faut distinguer l'infection simple, qui cède le plus souvent aux antibiomimétiques, et l'infection avec pyélonéphrite récidivante, qui réclame une association de deux

antibiotiques pendant trois semaines.

Nous avons vu que les associations d'antibiotiques, si elles sont indispensables pour traiter les infections graves à germes hautement virulents ou pour prévenir l'installation de souches résistantes, ou pour élargir le spectre d'action dans les affections à germes multiples, ou pour atteindre des foyers microbiens peu accessibles, ne doivent pas être systématiques, mais faire l'objet d'un choix réfléchi.

Nous avons vu que, si l'antibiothérapie préventive, qui s'adresse à des risques bien définis et à un microbe connu, est légitime dans le R.A.A., la méningite cérébro-spinale, la tuberculose et dans quelques autres cas, l'antibiothérapie de couverture est bien controversée, plus spécialement en milieu chirurgical, où l'on ne compte plus les victimes de cette thérapeutique, particulièrement chez les malades cathétérisés, trachéotomisés, intubés, ou encore chez ceux qui sont soumis à une thérapeutique immuno-dépressive.

Car l'antibiothérapie ne peut dispenser d'une asepsie rigoureuse, qui reste encore la meilleure prévention ; elle reste néanmoins indiquée en traumatologie, en chirurgie cardio-vasculaire, en chirurgie biliaire et colique, en chirurgie orthopédique, enfin en chirurgie de guerre.

Par contre, elle est souvent inutile dans la chirurgie courante, dans la mesure où elle est aseptique.

En définitive, l'antibiothérapie doit être choisie, réservant les antibiotiques bactéricides aux infections graves et en utilisant les antibiotiques bactériostatiques dans les infections d'organes. Elle doit encore éviter d'être systématique, surtout lorsqu'il s'agit d'une "couverture" ou du traitement d'une virose. Elle doit enfin être réfléchie, car il faut savoir attendre vingt-

quatre heures avant de prescrire et commencer par perdre du temps pour en gagner.

Sur un plan plus général, il faut considérer : la lutte qui s'est engagée entre les bactéries dont les résistances deviennent de plus en plus menaçantes et les chercheurs sur qui repose l'espoir de découvrir de nouvelles armes.

Dans cette course de vitesse, les praticiens ont à jouer leur rôle : ils doivent reculer aussi longtemps que possible l'incertitude des lendemains par un emploi judicieux des antibiotiques actuellement spécifiques.

---

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur  
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Cochin - Port-Royal :

Pr. DELBARRE

Le Président de la thèse,

Cl. LAROCHE

## INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

- ACAR F.J.- Les associations d'antibiotiques.-  
Concours Médical, 4-3-1967.
- ATLAN G.- La résistance des bactéries aux antibiotiques.- Thèse de Paris, 1968.
- BASTIN R.- Maladies infectieuses.- Flammarion,  
éd., Paris, 1971.
- CHABBERT Y.A.- L'antibiogramme, sensibilité et résistance des bactéries aux antibiotiques.-  
Paris, 1963 - La Tourelle, éd.-
- CHRISTOL D., DUVAL J.- Connaissances actuelles sur le mécanisme d'action des antibiotiques.  
Progrès en pathologie infectieuse.- Paris,  
1967, Flammarion.
- DESTAING F.- Les antibiotiques.- Médicorama,  
Septembre 1973.
- HERELL W.E.- History of the development of antibiotics.- Clin. Méd., 1970, 77, p. 7-10.
- LATRILLE J.- Rôle du laboratoire dans l'antibiothérapie.- Bordeaux Médical, Octobre 1971.
- LAURENCE G.- Réflexions sur l'état présent de l'antibiothérapie.- Rev. Prat., 7-12-1967.

LORRAIN - Mode d'action des antibiotiques.- Bordeaux  
Médical, Mars 1972.

MORA M.- Mécanisme d'action des antibiotiques.-  
Thèse de Reims, 1968.

MORIN M. et PEROL R.- L'antibiothérapie préventive  
ou de couverture. Ce qu'il faut en dire.  
Ses risques.- Rev. Prat., II-II-1968.

NEUMAN M.- Association des antibiotiques antibacté-  
riens.- Concours Méd., 4-1966.

- Utilisation rationnelle des antibioti-  
ques.- Cahiers de Médecine, 12, 17, 30-12-  
1971.

PIERON R., MARIENCK-KAUFMANN J.B., JAGUEUX M. et  
BOTERO M.- Ictères et rifampicine.- Ann. de  
Médecine interne, 1971, 122, 889.

VACHON F.- Pathologie infectieuse et réanimation  
médicale.- Paris, 1972 - Baillière, éd.-

VIC-DUPONT, AMSTUTZ P.- Quelques accidents des anti-  
biotiques fongiques.- Progrès en Pathologie  
infectieuse.- Paris, 1961.

WELSCH - Colloque sur les associations d'antibioti-  
ques, 3-12-1970.

---







